

# ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарова О.А. // *Вопр. онкол.* – 2002. – №3. – С. 22-25.
2. Иванов Д.Б., Филлипова М.П., Ткачук В.А. // *Биохимия.* – 2001. – Т. 61. – С.1450-1464.
3. Birchmeier W., Behrens J. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1994. – V. 1198. – P. 11-26.
4. Dorudi S., Sheffield J.P., Poulsom R. // *Am. J. Pathol.* – 1993. – V. 142. – P. 981-986.
5. Fuller L.C., Allen M.N., Montesu M. et al. // *Brit. J. Dermatol.* – 1996. – V. 134. – P. 28-32.
6. Koseki S., Ansai S., Aoki T. et al. // *J. Dermatol.* – 2000. – V.27. – P. 307-311.
7. Moll R., Mitze M., Frixen U.H., Birchmeier W. // *Am. J. Pathol.* – 1993. – V. 143. – P. 1731-1742.
8. Pizarro A. // *J.Dermatol.* – 2000. – V. 27. – P.804-805.
9. Pizzaro A., Gamallo C., Benito N. et al. // *Brit. J. Cancer.* – 1995. – V.72. – P.327-332.
10. Shimoyama Y., Horohashi S. // *Cancer Lett.* – 1991. – V.57. – P.131-135.
11. Shirahama S., Furukawa F., Wakita H., Takigawa M. // *J. Dermatol. Sci.* – 1996. – V.13. – P. 30-36.
12. Tada H., Hatoko M., Muramatsu T., Shirai T. // *J. Dermatol.* – 1996. – V. 23. – P. 104-110.

## ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

*А.Н. Хлебникова, Л.П. Королева, Л.Е. Гуревич, А.Н. Корсакова,  
Е.И. Устинова*

*ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского*

Базально-клеточный рак кожи (БКР) относится к опухолям с местнодесруирующим ростом и характеризуется доброкачественным характером течения. Клинические проявления его очень разнообразны: выделяют поверхностную, узелковую, язвенную, язвенно-нодулярную, склеродермоподобную формы. В ряде случаев язвенная базалиома растет очень быстро и может разрушать подлежащие ткани.

Неоднозначность течения опухоли может объясняться разными факторами. Одним из объективных критериев агрессивного течения новообразований является уровень пролиферативной активности клеток [10]. Многочисленные исследования показали, что злокачественные опухоли имеют более высокую пролиферативную активность клеток, чем доброкачественные [2]. При изучении митотического индекса опухолей отмечались более высокие его значения при изъязвлении новообразования [1].

Целью нашего исследования явилось изучение пролиферативной активности клеток различных клинических форм базально-клеточного рака кожи с помощью моноклональных антител к антигену ядер пролиферирующих клеток.

В работе был использован 41 биоптат кожи больных БКР. Пролиферативная активность клеток опухолей изучалась с помощью маркера к антигенам ядер, пролиферирующих клеток PCNA, учитывалась и оценивалась с помощью индекса, который вычислялся как среднее от числа меченых ядер на 100 учтенных ядер (при учете 500-1000 опухолевых клеток). Подсчет меченых ядер проводился в репрезентативных

---

полях зрения с относительно равномерным распределением опухолевых клеток, сверху вниз и слева направо. Клетки на периферии срезов, где чаще всего наблюдается фоновое окрашивание, не учитывались. Специфическое окрашивание наблюдалось в ядрах, варьировало по интенсивности и распределялось в виде мелких гранул по всей нуклеоплазме.

В поверхностном БКР средний индекс PCNA был равен 26,4%. Число пролиферирующих клеток в каждом отдельном случае составляло от 9,1 до 65,4%. Половина опухолей имела низкий индекс пролиферации и только 12,5% – высокий. При этом различали равномерное и периферическое распределение пролиферирующих клеток, локализованных соответственно диффузно в клеточных комплексах или преимущественно по их периферии. При этом 9 поверхностных базалиом (56,5%) имели периферическое распределение пролиферирующих клеток, а 7 (43,5%) – равномерное.

Гистологически 10 опухолей имели поверхностно-мультицентрический тип строения, 4 – поверхностно-мультицентрический с солидным компонентом, 2 – солидное строение. Средний индекс пролиферации БКР поверхностно-мультицентрического типа составил 17,8%, поверхностно-мультицентрического типа с солидным компонентом – 48,1%.

В БКР, клинически представленном язвенной формой, средний индекс PCNA составил 53,9%. Индекс пролиферации варьировал от 29,5 до 80,1%, при этом в 60% случаев наблюдался высокий индекс пролиферации. В подавляющем большинстве опухолей (86,6%) отмечено равномерное распределение пролиферирующих клеток и только в двух случаях (13,3%) зарегистрировано периферическое распределение.

Гистологически опухоли были представлены следующими типами: солидный – 8, аденоидный – 3, солидно-аденоидный – 2, БКР с пилоидной дифференцировкой – 1.

Средний индекс пролиферации в БКР клинически узелковой формы составил 41,03%, в разных случаях он варьировал от 24,6 до 62,1%, большинство опухолей имело средний индекс пролиферации. Чаще всего (75%) отмечалось равномерное распределение пролиферирующих клеток, в 25% – периферическое. В узелковом БКР отмечался солидный (5 случаев), солидно-аденоидный (2) и аденоидный (1) тип строения.

В трех наблюдениях при гистологическом исследовании был выявлен БКР типа морфеа. Клинически у данных пациентов наблюдалась склеродермоподобная базалиома. В двух случаях регистрировался высокий уровень пролиферативной активности клеток (67,3 и 74,8%), в одном – средний (38,6%). Распределение пролиферирующих клеток носило равномерный характер.

Первичный БКР отличается невысокой пролиферативной активностью. Индекс пролиферации в первичной базалиоме всего в 1,5–2 раза превосходит уровень данного показателя для эпидермиса нормальной кожи [6, 14]. Это было показано в ранее выполненных исследованиях пролиферации клеток БКР с помощью антител к PCNA [6, 8]. Сходное

повышение (в 2–3 раза) ДНК-синтезирующих ядер в клетках БКР по сравнению с нормальным эпидермисом отмечали также при инъекции больным тимидина, меченного тритием, при инкубации биопсийных эксплантатов *in vitro*, при имплантации кусочков опухоли атимусным мышам [9, 15].

Доброкачественный характер роста в большинстве случаев БКР подтверждает также ряд исследований, в которых было показано, что уровень пролиферации базалиомы гораздо ниже, чем других злокачественных эпителиальных опухолей кожи [3, 4, 7, 11, 13]. Так, при изучении пролиферации с помощью антител к PCNA [13] отмечалось, что БКР содержит 7,8% пролиферирующих клеток, тогда как плоскоклеточный рак (ПКР) кожи и болезнь Бовена – 28,3 и 23,0% соответственно. Значительное снижение уровня пролиферации в язвенной базалиоме по сравнению с МТР кожи (28,9 и 87,5% соответственно) показала Е.С. Снарская [4]. При оценке митотической активности клеток эпителиальных опухолей кожи И.А. Казанцева и соавт. [3] установили, что митотический индекс в БКР, МТР и ПКР кожи равен соответственно 10,1, 18,4 и 28,1% против 4,6% в эпидермисе нормальной кожи. При этом МТР и ПКР кожи отличаются от базалиомы не только увеличением митотической активности, но и повышением доли патологических митозов.

В то же время ряд авторов отмечают, что, несмотря на невысокий уровень пролиферации клеток БКР в целом, эта опухоль по пролиферативной активности представляет собой гетерогенную группу новообразований. Наиболее низким индексом пролиферации характеризуется первичный БКР, тогда как в рецидивном БКР этот показатель в 3–4 раза выше [6, 12]. Однако встречаются случаи первичного БКР с высоким содержанием пролиферирующих клеток [6]. Было отмечено, что в большинстве случаев первичный БКР, содержащий более 30% пролиферирующих клеток, клинически имел язвенную форму, но в связи с малым количеством наблюдений статистически достоверных закономерностей авторы не вывели.

Неоднородность по уровню пролиферации отмечается и в группе первичного БКР. Наиболее низкий индекс пролиферации отмечается в первичном БКР, клинически представленном поверхностной формой новообразования. Он составил 30,5%, в половине случаев отмечали низкий уровень пролиферации и только в 12,5% случаев отмечался высокий уровень пролиферативной активности клеток. Гистологически в большинстве случаев опухоли имели поверхностно-мультицентрический тип строения.

Средний индекс пролиферации в БКР, клинически представленном язвенной формой, составил 53,9%, что в 1,8–2,0 раза превышает аналогичный показатель поверхностного БКР. Высокий индекс пролиферации имели 60% язвенных базалиом. Гистологически, в основном, отмечался солидный, аденоидный и солидно-аденоидный тип строения.

Средний индекс пролиферации узелковой базалиомы превышал индекс поверхностной базалиомы в 1,3 раза и составил 41,1%. Пре-

---

имущественно опухоли имели средний индекс пролиферативной активности и гистологически также были представлены солидным, аденоидным и солидно-аденоидным типом строения.

Поверхностная базалиома отличается наиболее доброкачественным типом течения, она очень медленно растет и практически не обладает деструктивным потенциалом. Доброкачественный характер роста поверхностной базалиомы также подтверждает низкий уровень пролиферативной активности ее клеток.

Наибольший уровень пролиферации имеет язвенная форма БКР кожи. Ранее был выявлен более высокий митотический индекс в изъязвленных базалиомах, по сравнению с неязвенными формами [1]. Вероятно, опухоли с высокой пролиферативной активностью растут столь быстро, что происходит отставание опухолевого ангиогенеза и, как следствие этого, некроз и изъязвление новообразования. Язвенные базалиомы обладают довольно агрессивным характером роста, они имеют выраженный инвазивный потенциал вплоть до разрушения подлежащих тканей, чаще рецидивируют после стандартных методов терапии [4, 5]. Преобладание среди язвенной формы БКР опухолей с высокой пролиферативной активностью подтверждает тот факт, что уровень пролиферативной активности является объективным критерием более злокачественного роста.

Согласно полученным данным, узелковая базалиома по уровню пролиферации занимает промежуточное положение между поверхностной и опухолевой формой, характеризуясь средним индексом пролиферации. Это совпадает с результатами исследования И.И. Богатыревой [1], которая показала, что митотическая активность узелковой базалиомы превышает таковую при поверхностной базалиоме, но уступает данному показателю при язвенной базалиоме. Узелковый БКР в 37,5% наблюдений обладает высокой пролиферативной активностью. Вероятно, именно эти опухоли при отставании неоангиогенеза подвергаются изъязвлению, что приводит к появлению язвенно-нодулярной разновидности БКР.

Как было показано в ряде работ [6, 9], пролиферирующие клетки неравномерно распределяются в опухолевых комплексах БКР. Было описано так называемое краевое и равномерное распределение пролиферирующих клеток соответственно по периферии клеточных комплексов и диффузно. При этом выявлено, что опухоли с краевым распределением имеют относительно низкий уровень пролиферации [6]. Полученные нами данные подтверждают, что при периферическом распределении опухоли имеют низкий индекс пролиферации, а при высоком индексе пролиферации, как правило, отмечается равномерное распределение пролиферирующих клеток. Сопоставление распределения пролиферирующих клеток в комплексах БКР с клинической формой заболевания проведено нами впервые. В 56,5% поверхностных базалиом, которые характеризуются невысоким индексом PCNA, пролиферирующие клетки распределяются по периферии комплексов. В подав-

---

ляющем же большинстве язвенных (86,6%) и узелковых (75%) базалиом, которым присущ высокий и средний индекс пролиферации, отмечается равномерное распределение пролиферирующих клеток.

Таким образом, исследование, проведенное с помощью моноклональных антител к PCNA, показало, что по уровню пролиферативной активности первичный БКР кожи представляет собой гетерогенную группу новообразований. Поверхностный БКР характеризуется низким уровнем пролиферации. Индекс пролиферативной активности клеток язвенной базалиомы в 1,8-2,0 раза превышает аналогичный показатель поверхностной формы. Узелковая форма новообразования характеризуется средним уровнем пролиферации, превышая в 1,3 раза уровень пролиферации поверхностного БКР. Пролиферирующие клетки у большинства поверхностных базалиом распределяются по периферии клеточных комплексов. В язвенной и узелковой форме пролиферирующие клетки располагаются равномерно в клеточных комплексах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Богатырева И.И. Дифференциальная диагностика и клинко-морфологические параллели при базалиоме (базально-клеточном раке) и метатипическом раке кожи. / Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1984.
2. Гуревич Л.Е. Иммуногистохимическое исследование фенотипа и инвазивного потенциала опухолей поджелудочной железы / Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – М., 2003.
3. Казанцева И.А., Богатырева И.И., Вавилов А.М., Паршикова С.М. // Арх. патол. – 1983. – № 6. – С. 35-39.
4. Снарская Е.С. Иммунологические аспекты патогенеза, дифференциальной диагностики и иммунотерапия язвенной разновидности базально-клеточного и метатипического рака кожи (клинко-экспериментальное исследование) / Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – М., 2005.
5. Сухова Т.Е. Особенности клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка метода фотодинамической терапии базалиомы на основе отечественного фотосенсибилизатора фотосенса / Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2001.
6. Хлебникова А.Н. Пролиферативная активность, экспрессия белков цитоскелета и кожно-специфического гена K51 в базально-клеточном и метатипическом раке кожи / Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1994.
7. Al Sader M.H., Doyle E., Kay E. // J. Clin. Pathol. – 1996. – V. 49. – P. 549-551.
8. Barret T.L., Smith K.J., Hodge J.J. // J. Amer. Acad. Dermatol. – 1997. – V. 37. – P. 430-437.
9. Grimwood R.E., Ferris C.F., Mercill D.B., Huff J.C. // J. Invest. Dermatol. – 1986. – V.86. – P.191-194.
10. Hall P.A., Levison D.A. // J.Clin. Pathol. – 1990. – V. 43. – P.184-192.
11. Healy E., Angus B., Lawrence C.M. // Brit. J. Dermatol. – 1995. – V.133. – P. 737-741.
12. Rosa, de G., Staibano S., Barra E. et al. // Cancer. – 1992. – V.69. – P. 123-126.
13. Saida T., Dohi S., Sadaki M. et al. // J. Amer. Acad. Dermatol. – 1992. – V.26. – P. 744-748.
14. Tsuji T., Shrestha P., Yamada K. et al. // Virch. Arch. – 1992. – V. 420. – P. 377-383.
15. Weinstein G.D., Frost P. // Cancer Res. – 1970. – V.30. – P. 724-728.